

CH 676 360 A5

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM



①1 CH 676 360 A5

⑤1 Int. Cl.⁵: C 07 C 47/56

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-Liechtensteinscher Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 4831/88

②2 Anmeldungsdatum: 28.12.1988

②4 Patent erteilt: 15.01.1991

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 15.01.1991⑦3 Inhaber:
Institut Bioorganicheskoi Khimii Akademii Nauk
Uzbexkoi SSR, Tashkent (SU)⑦2 Erfinder:
Ibragimov, Bakhtiyar Tulyaganovich, Tashkent (SU)
Talipov, Samat Abdilakhovich, Tashkent (SU)
Mardanov, Rustam Garunovich, Tashkent (SU)
Aripov, Takhit Fatikhovich, Tashkent (SU)⑦4 Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

⑤4 Verfahren zur Reinigung von 2,2'-Di-(1,6,7,-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd).

⑤7 Das erfindungsgemässe Verfahren besteht darin, dass man 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) durch Kristallisation aus seiner Lösung in Diäthyläther mit einer Konzentration von 0,02 bis 0,2 g/ml durch Zugabe von 0,25 bis 3 Teilen Hexan (Volumenteilen) in bezug auf Diäthyläther reinigt, das Gemisch bei einer Temperatur von 10 bis 30 °C hält, den gebildeten Rückstand abtrennt und ihn bis zur Erhaltung des Endproduktes trocknet.

Die Erfindung kann in der medizinischen Praxis Anwendung finden.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der organischen Chemie, insbesondere betrifft sie ein Verfahren zur Reinigung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd), und kann als Wirkstoff für Heilmittelpräparate wie Zytostatika sowie für Präparate antiviraler, immunosuppressiver und antifertiler Wirkung Anwendung finden.

Das 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd), ein so genanntes Gossypol, wird aus der Wurzelkruste einer Baumwolle oder aus einem Nebenprodukt der Verarbeitung von Baumwollsaamen gewonnen. Auf der Grundlage von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) sind verschiedene Heilmittelpräparate entwickelt. Insbesondere wird es in Form eines 3%igen Linimentes zur Behandlung von Viruserkrankungen der Haut und Schleimhaut sowie einer Keratokonjunktivitis verwendet.

Bekannt ist ein Verfahren zur Reinigung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) durch dessen Kristallisierung aus einem organischen Lösungsmittel, Abtrennung des gebildeten kristallinen Rückstandes und Trocknung desselben bis zur Erhaltung des Endproduktes/Journal of the American Chemical Society, vol. 59, N 5, 1937, (K.N. Campbell, R.C. Morris, Rodger Adams «The Structure of Gossypol I», p. 1723-1728)/.

Man löst gemäss diesem Verfahren 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther, gibt das gleiche Volumen von Petroläther bei einer Temperatur von 30-60°C zu, konzentriert unter einem Vakuum bei 20°C bis zum Beginn der Bildung von kristallinem Rückstand. Dann gibt man wiederum Petroläther zu und lässt das Gemisch während 1 Stunde stehen. Der Rückstand wird abfiltriert und bis zur Erhaltung eines Endproduktes getrocknet. Das gewonnene 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) verwendet man in der pharmazeutischen Industrie.

Aber die Toxizität des nach diesem Verfahren gereinigten 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) es ist nicht immer stabil. Sie kann zulässige Normen übersteigen, wodurch die Anwendung dieses Stoffes als Bestandteil von Heilmittelpräparaten kompliziert wird.

Bekannt ist auch ein Verfahren zur Reinigung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) durch dessen Kristallisation aus einem organischen Lösungsmittel, Abtrennung des gebildeten kristallinen Rückstandes und Trocknung desselben bis zur Erhaltung eines Endproduktes /SU, A, 1 351 915/.

Gemäss diesem Verfahren löst man eine Gossypolensäure in Azeton. Der Lösung gibt man aktivierte Kohle zu und rührt man innerhalb von 10 bis 15 Minuten. Die Kohle wird abfiltriert und auf dem Filtrat mit Azeton gewaschen. Das Filtrat wird auf 50-55°C erwärmt, und diesem wird langsam unter Rühren das auf 55-60°C erwärmte Wasser zugegeben. In 2 Stunden wird der ausgefallene feinkristalline Rückstand filtriert, mit Wasser gewaschen

und unter Vakuum bei einer Temperatur von 60°C innerhalb von 6 Stunden getrocknet. Man erhält ein für die Anwendung in der medizinischen Praxis geeignetes 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd).

Aber die Toxizität des nach diesem Verfahren gereinigten 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyds) ist auch instabil und kann zulässige Normen übersteigen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass man durch Veränderung der Reinigungstechnologie eine beständige gereinigte Verbindung 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) mit geringer Toxizität gewinnt.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, dass man im Verfahren zur Reinigung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) durch dessen Kristallisation aus einem organischen Lösungsmittel, Abtrennung des gebildeten kristallinen Rückstandes und Trocknung desselben bis zur Erhaltung des Endproduktes, erfindungsgemäss, die Kristallisation aus einer Lösung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther mit einer Konzentration von 0,02-0,2 g/ml durchführt, wobei Hexan zugegeben wird, das in einer Menge von 0,25 bis 3,0 Teilen, bezogen auf das Volumen von Diäthyläther, genommen wird, und das erhaltene Gemisch bei einer Temperatur von 10 bis 30°C bis zur Beendigung der Kristallisation stehenlässt.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Reinigung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) ermöglicht es, ein beständiges gereinigtes Produkt mit einer geringeren Toxizität zu erhalten, weil die Möglichkeit geboten wird, es in Form einer individuellen kristallinen Modifikation mit niedriger Toxizität auszuschleiden.

Das Verfahren wird wie folgt durchgeführt.

2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) wird in Diäthyläther bis zu einer Konzentration von 0,02 bis 0,2 g/ml gelöst, Hexan in einer Menge von 0,25 bis 3 Teilen, bezogen auf das Volumen von Diäthyläther, zugegeben und das erhaltene Gemisch bei einer Temperatur von 10 bis 30°C bis zur Beendigung der Kristallisation gehalten. Danach wird der gebildete Rückstand abgetrennt und bis zur Erhaltung des Endproduktes getrocknet.

Wenn die Konzentration der Lösung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther 0,2 g/ml übersteigen wird, so entsteht im Endprodukt amorphe Phase. Wenn aber die Konzentration der Lösung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther geringer als 0,02 g/ml ist, so ist bei der Zugabe von Hexan (in einer Menge von 0,25 bis 3 Teilen, bezogen auf das Volumen von Diäthyläther) die Ausbeute an individueller kristalliner Form von Gossypol zu wenig.

Wenn man einer Lösung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther mehr Hexan als 3 Teile, bezogen auf das Volumen von Diäthyläther, zugeibt, so entsteht im Endprodukt ein Gemisch aus kristalliner und amorpher Phase.

Dasselbe wird erfolgen, wenn man das nach der Zugabe von Hexan erhaltene Gemisch bei einer Temperatur von unter 10°C hält.

Beim Halten des nach der Zugabe von Hexan erhaltenen Gemisches bei einer Temperatur von oberhalb 30°C wird infolge des intensiven Verdampfens von Diäthyläther die Konzentration von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther 0,2 g/ml übersteigen; infolgedessen beginnt aber, wie oben erwähnt wurde, im Endprodukt amorphe Phase zu erscheinen.

Wenn man einer Lösung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther weniger Hexan als 0,25 Teile, bezogen auf das Volumen von Diäthyläther zugibt, so ist die Ausbeute an individueller kristalliner Form sehr gering.

Zum besseren Verständnis der vorliegenden Erfindung werden folgende Ausführungsbeispiele angeführt.

Beispiel 1

1 g 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) löst man in 5 ml Diäthyläther, gibt 15 ml Hexan zu und lässt bei einer Temperatur von 17 bis 18°C bis zur Beendigung der Rückstandbildung stehen. Der ausgefallene Rückstand wird abfiltriert und unter Vakuum bis zur Erhaltung des Endproduktes getrocknet. Man erhält eine individuelle kristalline Modifikation von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) mit folgenden kristallografischen Kennwerten: $a = 20,721$ (5) Å; $b = 26,018$ (4) Å; $c = 27,957$ (5) Å; $\gamma = 96,83$ (2) Å; $V = 14965$ (5) Å³; Raumgruppe B 2/b.

Die Prüfergebnisse der akuten Toxizität des erhaltenen Endproduktes bei peroraler Einführung den Mäusen sind in der nachstehenden Tabelle angeführt.

Beispiel 2

Man löst 1 g 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in 50 ml Diäthyläther, gibt 50 ml Hexan zu und lässt bei einer Temperatur von 28 bis 30°C bis zu beendeten Bildung eines Rückstandes stehen.

Der gebildete kristalline Rückstand wird abfiltriert und unter Vakuum bis zur Erhaltung des Endproduktes getrocknet. Man erhält eine individuelle kristalline Modifikation von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) mit kristallografischen Kennwerten: $a = 13,467$ (1) Å; $b = 8,794$ (1) Å; $c = 21,376$ (3) Å; $\gamma = 97,22$ (1) Å; $V = 2511$ (0,5) Å³; Raumgruppe P 2₁/b.

Die Prüfergebnisse der akuten Toxizität des erhaltenen Endproduktes bei peroraler Einführung den Mäusen sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Beispiel 3

Man löst 1 g 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in 20 ml Diäthyläther, gibt 5 ml Hexan zu, lässt das erhaltene Gemisch bei ei-

ner Temperatur von 10 bis 12°C bis zur Beendigung der Bildung eines Rückstandes stehen. Der entstandene kristalline Rückstand wird abfiltriert und unter Vakuum bis zur Erhaltung des Endproduktes getrocknet.

Man erhält eine individuelle kristalline Modifikation von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) mit kristallografischen Kennwerten: $a = 8,557$ (2) Å; $b = 14,474$ (5) Å; $c = 25,651$ (5) Å; $\beta = 107,22$ (2) Å; $V = 3035$ (1,2) Å³; Raumgruppe P 2₁/c.

Die Prüfergebnisse der akuten Toxizität des erhaltenen Endproduktes sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Akute Toxizität von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) bei dessen peroraler Einführung den Mäusen

Tabelle

Akute Toxizität von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) bei dessen peroraler Einführung den Mäusen

lfd. Nr.	Produkt gemäss	LD ₅₀ , mg/kg
1	Beispiel 1	640 (450-768)
2	Beispiel 2	mehr als 1500
3	Beispiel 3	750 (646-870)
4	der bekannten Lösung	383 (340-426)
	/SU, A, 1 351 915/	

Patentanspruch

Verfahren zur Reinigung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) durch dessen Kristallisation aus einem organischen Lösungsmittel, Abtrennung des gebildeten kristallinen Rückstandes und Trocknung desselben bis zur Erhaltung des Endproduktes, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kristallisation aus einer Lösung von 2,2'-Di-(1,6,7-trioxy-3-methyl-5-isopropyl-8-naphthaldehyd) in Diäthyläther mit einer Konzentration desselben von 0,02-0,2 g/ml durchführt, Hexan in einer Menge von 0,25 bis 3 Teilen, bezogen auf das Volumen von Diäthyläther zugibt und das erhaltene Gemisch bei einer Temperatur von 10 bis 30°C bis zur Beendigung der Kristallisation hält.